

Aminodibenzo(b,d)pyrans

Patent
Number: ☐ US3886184

Publication
date: 1975-05-27

Inventor(s): MATSUMOTO KEN; ARCHER ROBERT A

Applicant(s): LILLY CO ELI

Requested
Patent: ☐ FR2240003

Application
Number: US19730385367 19730803

Priority
Number(s): US19730385367 19730803

IPC
Classification: C07D7/20

EC
Classification: C07D311/80

Equivalents: AR202030, AR202509, ☐ AT336608B, AT633274, AU7105574, ☐ BE818418, BG22829,
CA1023754, ☐ CH605893, ☐ DD112999, ☐ DE2437135, DK413074, ☐ ES428915,
☐ GB1481222, HU168622, ☐ IE39555, ☐ IE39555L, IL45130, ☐ JP50041866, JP60011037B,
☐ NL7410351, PH10463, PL99837B, ☐ SE7409999, ☐ SU555855, ZA7404095

BEST AVAILABLE COPY

Abstract

Tetrahydro and hexahydro 1-amino-3-alkyl-6H-dibenzo[b,d]pyrans useful as anti-depressant, anti-anxiety, or analgesic agents.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 240 003

A1

DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 74 27014

(54) Aminodibenzo[b,d]pyrannes.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 31/35; C 07 D 311/80.

(22) Date de dépôt 2 août 1974, à 16 h 9 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le*
3 août 1973, n. 385.367 aux noms des inventeurs.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 10 du 7-3-1975.

(71) Déposant : ELI LILLY AND COMPANY. Société constituée selon les lois de l'État de l'Indiana, USA, résidant aux États-Unis d'Amérique.

(72) Invention de : Ken Matsumoto et Robert Allen Archer.

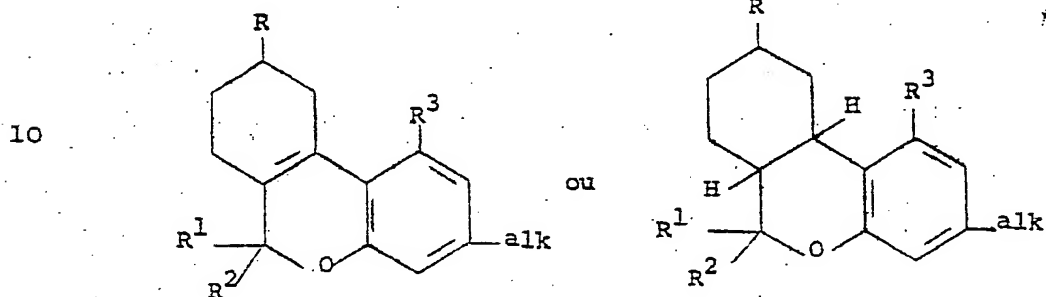
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Langner Parry, 7, rue de la Paix, Paris (2).

AL

L'invention concerne des tétrahydro- et des hexahydro-1-amino-3-alkyl-6H-dibenzo[b,d]pyrannes et un procédé pour leur préparation. Les pyranes de l'invention sont utiles comme agents anti-dépression, agents anti-anxiété ou agents analgésiques.

L'invention fournit un composé de formule



Formule I

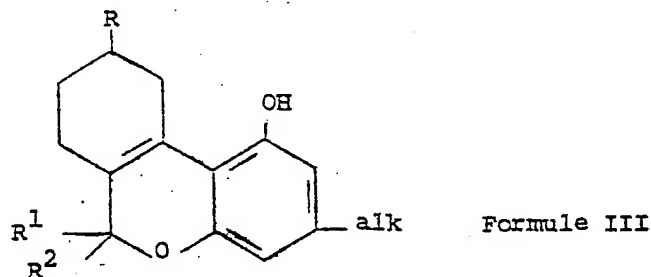
Formule Ia

20 où R, R¹ et R² sont individuellement des atomes d'hydrogène ou des groupements méthyle, alk désigne un groupement alkyle en C₁-C₁₀ ou un groupement cycloalkyle en C₃-C₈ et R³ est un groupement amine, alkylamine inférieur, di(alkyl inférieur)amine ou alcanoylamine inférieur.

25 L'invention fournit en outre un procédé de préparation d'un composé de Formule I ou Formule Ia, en faisant réagir un composé de formule

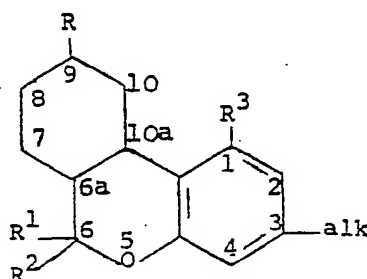
30

35



où R , R^1 , R^2 et alk sont tels que définis pour la Formule I, avec un hydrure de métal alcalin pour former le sel de métal alcalin, en faisant réagir le sel de métal alcalin résultant avec la 2-phényl-4-chloroquinazoline pour former le dérivé de 2'-phényl-4'-quinazolinyl-oxo du composé de Formule III, en chauffant le dérivé pour transposer le composé pour obtenir le dérivé à groupement 2'-phényl-4'-oxo-3'-quinazolinyle du composé de Formule III et en traitant le dérivé formé en dernier par une base dans un solvant inerte.

10 pendant les années 40, un groupe de chercheurs à l'Université d'Illinois sous la direction du Professeur Roger ADAMS, ont recherché le principe actif de la marijuana ou hashish, substance résineuse obtenue à partir de Cannabis sativa. On a déterminé que les composés actifs de Cannabis ont la même structure cyclique
15 de base, qui est un système à noyau dibenzo[\bar{b} , \bar{d}]pyranne représenté par la formule I (avec le système de numérotation habituel).



Formule I

30 On pensait que le principe actif était le tétrahydrocannabinol (Formule I où R , R^1 et R^2 sont des groupements méthyle, R^3 est un groupement hydroxyle et alk est un groupement n-pentyle, avec une double liaison Δ^8 , Δ^9 ou $\Delta^{6a(10a)}$. La synthèse du composé à double liaison $\Delta^{6a(10a)}$ est décrite entre autres
35 dans le brevet E.U.A. n° 2.419.935 de ADAMS. Un deuxième brevet de ADAMS, le brevet E.U.A. n° 2.509.386, décrit les composés à double liaison $\Delta^{6a(10a)}$ dans lesquels alk de la Formule I est un groupement autre que le groupement n-pentyle. Des dérivés optiquement actifs du $\Delta^{6a(10a)}$ tétrahydrocannabinol sont
40 décrits dans le brevet E.U.A. de ADAMS n° 2.419.934, et les

synthèses du Δ^8 -tétrahydrocannabinol et du Δ^9 -tétrahydrocannabinol sont décrites dans le brevet E.U.A. n° 2.419.936 de ADAMS. En 1964, Gaoni et Mechoulam ont trouvé que le constituant actif du hashish est le Δ^9 -tétrahydrocannabinol. Le Δ^6 (10a)-tétrahydrocannabinol, bien qu'il ait l'activité pharmacologique type du hashish, ne se trouve pas en fait dans la fraction résineuse, selon Gaoni et Mechoulam *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1646 (1964).

Un grand nombre d'homologues du Δ^6 (10a)-tétrahydrocannabinol dans lesquels alk est autre qu'un groupement n-pentyle ont été préparés et leur préparation est décrite dans *Problems of Drug Dependence-Cannabis* (Marijuana); bibliographie choisie (1950-1967) préparée par Medical Literature Branch, Bureau of Medicine, FDA, Department of Health, Education and Welfare, 15 Addendum I, Substances Occurring Naturally in Marijuana, etc., Isbel, (Washington, D.C., U.S.A. 1968). Cet article et un article intitulé *Recent Advances in the Chemistry of Hashish*, de Mechoulam et Gaoni paru dans *Fortschritte Der Chemie Organischer Naturstoffe*, **25**, 175 (Springer, Vienne, Autriche, 1967) contiennent des bibliographies importantes avec des références à la synthèse et à la structure des constituants naturels de la marijuana ainsi qu'à des homologues synthétiques préparés par divers laboratoires. Sont cependant d'un intérêt particulier les articles spécifiques suivants qui font également partie des références des articles précédents; Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 4551 (1967); Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2079 (1966); 89, 5934 (1967); Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1834 (1962); Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 367 (1966); Petrzilka, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 1416 (1967). En plus des références précédentes de la littérature chimique, il faut faire une mention spéciale des brevets E.U.A. suivants :

brevet E.U.A. n° 3.388.136, brevet E.U.A. n° 3.639.427, brevet E.U.A. n° 3.668.224, brevet E.U.A. n° 3.694.464, brevet E.U.A. n° 3.560.528, brevet E.U.A. n° 3.636.058, et références citées dans ces brevets et n'étant pas par ailleurs mentionnées ici.

35 Les dibenzo[b,d]pyranes contenant un substituant à groupe ment amine lié au noyau benzène ou au noyau tétrahydrobenzène sont décrits dans le brevet E.U.A. n° 3.649.650 qui décrit des éthers aminocycliques du Δ^9 -tétrahydrocannabinol et des dérivés apparentés ayant différents groupements alkyle en position 3, 40 et dans le brevet E.U.A. n° 3.676.462 qui décrit des

dibenzo**b**,**d**pyrannes ayant un groupement aminoalkyle en position 1 ou en position 3. Ces composés sont décrits comme ayant des propriétés vis-à-vis du système nerveux central ou une activité vis-à-vis du système nerveux central. On ne trouve dans la
 5 littérature aucune mention de composés de formule I précédente dans laquelle R³ est un groupement amine, indépendamment des substituants R, R¹, R² et alk et indépendamment de la position précise de la double liaison dans le noyau tétrahydrobenzène.

Dans les formules I et Ia précédentes, le terme "alkyle
 10 inférieur" désigne un groupement alkyle en C₁-C₃, par exemple méthyle, éthyle, n-propyle ou isopropyle. De même, le terme

"alcanoyle inférieur" désigne un groupement alkyl-C^O où le groupement alkyle est en C₁-C₃, comme par exemple les groupements
 15 acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, etc. Le terme alk comprend, mais n'est pas limité aux, les groupements alkyle suivants : méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, s-butyle, n-butyle, isobutyle, iso-amyle, t-amyle, n-amyle, 2-pentyle, 3-pentyle, 3-méthyl-2-butyle, 2-hexyle, 1-hexyle, 3-hexyle, 4-méthyl-1-pentyle,
 20 3-méthyl-1-pentyle, 3-méthyl-2-pentyle, néopentyle, 3,3-diméthyl-1-butyl, 3,3-diméthyl-1-pentyle, 3,3,4-triméthyl-1-pentyle, 2,2,4-triméthyl-1-pentyle, 2,4,4-diméthyl-2-pentyle, iso-octyle, iso-heptyle, n-heptyle, 2-heptyle, 3-heptyle, 4-heptyle, 2-octyle, 3-octyle, 4-octyle, n-nonyle, 2-nonyle, 4-nonyle, 5-nonyle, 4-méthyl-2-octyle, 2-n-propyl-1-hexyle, n-décyle, isodécyle, 4-décyle, 1-méthylcyclopentyle, 2-méthylcyclopentyle, cyclopropyle, cyclobutyle, 2-méthylcyclobutyle, cyclopentyle, 1-méthylcyclohexyle, 3-méthylcyclohexyle, cycloheptyle, 2-méthylcycloheptyle, cyclo-octyle, etc.

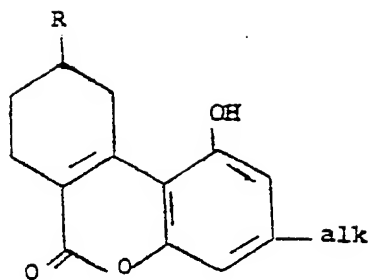
30 Les composés de Formule I et de Formule Ia comprennent :

- 1e $\Delta^{6a(10a)}$ -1-di-n-propylamino-3-(1'-éthylbutyl)-7,8,9,10-tétrahydro-9-méthyl-6H-dibenzo**b**,**d**pyranne,
- 1e $\Delta^{6a(10a)}$ -1-propionylamino-3-(1',2'-diméthylhexyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,9-diméthyl-6H-dibenzo**b**,**d**pyranne,
- 35 1e $\Delta^{6a(10a)}$ -1-butyrylamino-3-(2'-méthyl-octyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,9-diméthyl-6H-dibenzo**b**,**d**pyranne,
- 1e $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-cyclopropyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b**,**d**pyranne,
- 1e $\Delta^{6a(10a)}$ -1-méthylamino-3-cyclo-octyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,-
- 40 9-triméthyl-6H-dibenzo**b**,**d**pyranne,

- 1e Δ 6a(10a) -1-diméthylamino-3-(2'-méthylcyclopentyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b}, \overline{d}$ pyranne,
 1e Δ 6a(10a) -1-amino-3-(2'-méthylcyclopentyl)-7,8,9,10-tétrahydro-9-méthyl-6H-dibenzo $\overline{b}, \overline{d}$ pyranne,
 5 1e Δ 6a(10a) -1-méthylamino-3-(n-décyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b}, \overline{d}$ pyranne,
 1e Δ 6a(10a) -1-diméthylamino-3,9-diméthyl-7,8,9,10-tétrahydro-6H-dibenzo $\overline{d}, \overline{d}$ pyranne,
 1e Δ 6a(10a) -1-acétylamino-3-éthyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b}, \overline{d}$ pyranne,
 10 1e Δ 6a(10a) -1-éthylamino-3-n-butyl-7,8,9,10-tétrahydro-9-méthyl-6H-dibenzo $\overline{b}, \overline{d}$ pyranne,
 1e Δ 6a(10a) -1-diéthylamino-3-(1'-méthylbutyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b}, \overline{d}$ pyranne,
 15 1e Δ 6a(10a) -1-isopropylamino-3-(1',1'-diméthylbutyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b}, \overline{d}$ pyranne,
 1e 1-amino-3-n-pentyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b}, \overline{d}$ pyranne,
 1e 1-amino-3-(1',1'-diméthylheptyl)-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-9-méthyl-6H-dibenzo $\overline{b}, \overline{d}$ pyranne,
 20 1e 1-amino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6,9-diméthyl-6H-dibenzo $\overline{b}, \overline{d}$ pyranne,
 1e 1-méthylamino-3-(1',2'-diméthylpentyl)-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b}, \overline{d}$ pyranne,
 25 1e 1-diéthylamino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-3,6,6,9-tétraméthyl-6H-dibenzo $\overline{b}, \overline{d}$ pyranne.

Certains des composés sont préparés à partir des Δ 6a(10a) -7,8,9,10-tétrahydro-1-hydroxy-3-alkyl-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{d}, \overline{b}$ pyranne. Les composés de cette formule ont été initialement
 30 préparés par Roger ADAMS et son équipe (voir par exemple les brevets E.U.A. n° 2.419.935 et 2.419.934) à l'Université d'Illinois pendant les années 40. Selon le mode opératoire créé dans les Laboratoires de l'Université de l'Illinois, on condense un 5-alkylrésorcinol avec un cyclohexanone-2-carboxylate d'éthyle
 35 (ou le dérivé correspondant à groupement méthyle en position 5) en solution benzénique, en présence d'oxychlorure de phosphore comme agent de condensation, pour obtenir une benzopyrone de Formule II ci-dessous

5



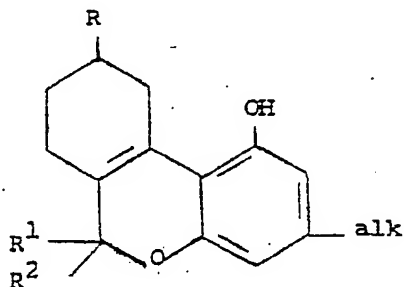
Formule II

10

où R est un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle et alk
15 est un groupement alkyle en C_1-C_{10} .

Le traitement de la benzopyrone (II) par un halogénure de
méthylmagnésium (réactif de Grignard) suivi d'une acidification
fournit le $\Delta^6a(10a)$ -tétrahydrodibenzopyranne de Formule III où
R et alk ont la même signification que précédemment et R^1 et R^2
20 sont des groupements méthyle.

25



Formule III

30

La réduction d'un composé de Formule II par l'hydrure de sodium
35 et de bisméthoxyéthoxyaluminium dans le benzène fournit le 2-(2'-
hydroxyméthyl)- Δ^1 -(cyclohexényl)-résorcinol éventuellement
substitué en 5 par un groupement alkyle, qui par traitement par
l'oxyde d'aluminium dans le benzène se cyclise en formant un
composé de Formule III dans laquelle R^1 et R^2 sont tous deux
40 un atome d'hydrogène et R et alk ont la même signification que

précédemment.

Une synthèse type utilisant ce dernier mode opératoire est la suivante: dans un ballon de 300 ml on place 22 ml d'une solution à 70 pour cent dans le benzène d'hydruure de sodium et 5 de bisméthoxyéthoxyaluminium dans 25 ml de benzène anhydre. On refroidit la solution résultante à environ 0°C et on ajoute lentement 4 g de $\Delta^{6a(10a)}$ -7,8,9,10-tétrahydro-1-hydroxy-3-(1',2'-diméthylheptyl)-9-méthyl-6-dibenzopyrone dissous dans 50 ml de benzène. Une fois l'addition terminée, on laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante, température à laquelle on l'agite pendant 1 heure supplémentaire. Puis on refroidit la solution à environ 0°C et l'on décompose le produit de réaction complexé et l'excès d'hydruure d'aluminium par addition lente de 200 ml d'acide chlorhydrique aqueux à 10 pour cent. On sépare la couche organique, et on extrait la couche aqueuse deux fois avec 200 ml d'éther. On réunit les extraits étherés à la couche organique initiale et on sèche le tout. L'évaporation des solvants sous vide fournit 4 g de solide cristallisé blanc comprenant le 2-(2-hydroxyméthyl)-5-méthyl- Δ^1 -20 (cyclohexényl)-5-(1',2'-diméthylheptyl)résorcinol : RMN ($CDCl_3$ -DMSO- d_6)- CH_2 -0,3,8 δ (s), aromatiques, 6,5 δ (s). On dissout le triol brut sans autre purification dans environ 200 ml de benzène auquel on ajoute 8 g d'alumine neutre de qualité 1 (Grade 1 alumina). On chauffe le mélange réactionnel à reflux en agitant pendant une nuit en utilisant un appareil d'élimination de l'eau. On ajoute 8 g supplémentaires d'alumine et on continue à agiter et à chauffer à reflux pendant 24 heures. Après filtration de l'alumine et évaporation du mélange réactionnel à siccité sous vide, on obtient une huile visqueuse. La chromatographie 30 d'une solution benzénique de cette huile sur 60 g de gel de silice en utilisant 300 ml de benzène comme éluant fournit 2,20 g d'huile visqueuse qui est le $\Delta^{6a(10a)}$ -7,8,9,10-tétrahydro-1-hydroxy-3-(1',2'-diméthylheptyl)-9-méthyl-6H-dibenzo**b, d**-pyranne qui se cristallise ^{ensuite} lentement : RMN ($CDCl_3$)- CH_2 -0,4,35 δ 35 (s); OH, 4,80 δ (s); aromatiques, 6,10 δ (d, J=1 Hz) 6,25 (d, J=1 Hz); ion moléculaire, m/e=342.

Analyse. Calculée pour $C_{23}H_{34}O_2$: C = 80,65; H = 10,01
trouvée : C = 80,48; H = 9,81

On prépare par le mode opératoire précécent les $\Delta^{6a(10a)}$ -40 7,8,9,10-tétrahydro-1-hydroxy-3-alkyl-6,6-dé-diméthyldibenzo-

Δ b,d/pyranes suivants, facultativement substitués par un groupement méthyle en position 9: 1e Δ 6a(10a)-7,8,9,10-tétrahydro-1-hydroxy-3,9-diméthyl-6H-dibenzo Δ b,d/pyranne, p.f. = 128-9°; 1e Δ 6a(10a)-7,8,9,10-tétrahydro-1-hydroxy-3-n-pentyl-9-méthyl-6H-dibenzo Δ b,d/pyranne, p.f. = 131-2°C; 1e Δ 6a(10a)-7,8,9,10-tétrahydro-1-hydroxy-3-(1',1'-diméthylheptyl)-9-méthyl-6H-dibenzo Δ b,d/pyranne dont l'analyse est la suivante:

Calculée pour $C_{23}H_{34}O_2$: C = 80,65; H = 10,01.

trouvée : C = 80,47; H = 10,11;

10 1e Δ 6a(10a)-7,8,9,10-tétrahydro-1-hydroxy-3-(2'-méthylcyclohexyl)-9-méthyl-6H-dibenzo Δ b,d/pyranne, p.f. = 169-170°C.

Les pyranones utiles pour préparer les composés précédents sont disponibles en utilisant les travaux d'ADAMS et de son équipe [Voir J. Am. Chem. Soc., 62, 2405 (1940); 63, 1973 (1941);

15 70, 664 (1948)]. Les pyranones de départ dans lesquelles le groupement méthyle en position 9 est absent ou qui contiennent un groupement 2-méthylcyclohexyle en position 3 sont préparées par des modes opératoires entièrement analogues à ceux indiqués précédemment dans les publications citées précédemment d'ADAMS
20 et de son équipe. Les composés dans lesquels seulement l'un de R^1 et R^2 est un groupement méthyle sont préparés par le mode opératoire de Grignard, sauf que l'on utilise des quantités équimolaires ou inférieures aux quantités équimolaires de réactif de Grignard à groupement méthyle.

25 Les composés de Formule III précédente dans lesquels R est un groupement méthyle et R^1 et R^2 sont soit tous deux des atomes d'hydrogène soit tous deux des groupements méthyle, peuvent exister dans deux formes optiquement actives car l'atome de carbone de la chaîne latérale en position 9 est asymétrique. (La
30 présence d'atomes de carbone asymétriques dans la chaîne latérale en position 3 désignée par alk dans la formule précédente, comme dans le groupement 1,2-diméthylheptyle, augmentera évidemment la complexité stéréochimique des modes opératoires de synthèse précédents). ADAMS et son équipe ont indiqué la possibilité
35 de stéréoisomérisation et ont procédé à la préparation des isomères D et L des composés de Formule III où R^1 et R^2 sont des groupements méthyle et alk est un groupement pentyle ou un autre groupement alkyle dépourvu de centres d'asymétrie. La préparation de ces pyranones optiquement actives est effectuée en utilisant
40 comme ester β -cétonique de départ, dans la synthèse de la

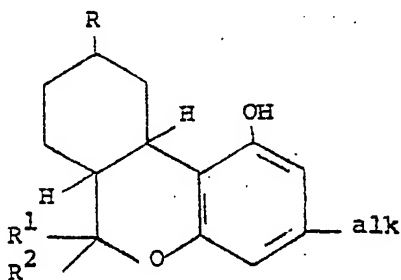
pyranone, soit le D(+)-5-méthylcyclohexanone-2-carboxylate d'éthyle soit le L(-)-5-méthylcyclohexanone-2-carboxylate d'éthyle. Dans la mise en oeuvre du mode opératoire précédent, l'utilisation de l'ester cétonique optiquement actif donne un dibenzopyranne 5 optiquement actif de Formule III, que l'on utilise un réactif de Grignard à groupement méthyle pour la réaction avec la dibenzopyrone optiquement active de Formule II pour obtenir des composés dans lesquels R^1 et R^2 sont tous deux un groupement méthyle, ou que l'on utilise la réduction par l'hydrure suivie 10 d'une cyclisation pour former les composés dans lesquels R^1 et R^2 sont tous deux un atome d'hydrogène. Quand une chaîne latérale en position 3 comporte des carbones asymétriques comme par exemple c'est le cas du groupement 1,2-diméthylheptyle, une chaîne latérale qui contient deux atomes de carbones asymétriques, il y aura 15 d'autres diastéréoisomères attribuables seulement à la chaîne latérale. Par exemple, dans le $\Delta^{6a(10a)}$ -7,8,9,10-tétrahydro-1-hydroxy-6,9,9-triméthyl-3-(1',2'-diméthylheptyl)-6H-dibenzo**b**,**d**-pyranne, il y a trois centres asymétriques, deux dans la chaîne latérale et un en position 9, fournissant 8 diastéréoisomères 20 formant quatre paires racémiques séparées. On peut obtenir des isomères optiques purs de ces produits par dédoublement du produit final, en utilisant des groupements alkyle optiquement actifs dans la préparation du résorcinol de départ, en dédoublant le résorcinol de départ en ses quatre isomères optiques, en utilisant 25 un cyclohexanonocarboxylate optiquement actif comme illustré précédemment, ou en combinant ces modes opératoires bien connus.

Les dibenzopyranne optiquement actifs produits à partir d'un 5-méthylcyclohexanone-2-carboxylate d'éthyle optiquement actif comprennent le $\underline{d}+$ et le $\underline{l}-$ $\Delta^{6a(10a)}$ -7,8,9,10-tétrahydro-1-hydroxy-3-(1',1'-diméthylheptyl)-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b**,**d**-pyranne. L'isomère $\underline{d}+$ a un $[\alpha]_D + 142,5^\circ$ et l'isomère $\underline{l}-$ a un $[\alpha]_D$ de $-78,2^\circ$ (éthanol). Pour le $\Delta^{6a(10a)}$ -7,8,9,10-tétrahydro-1-hydroxy-3-(1',1'-diméthylheptyl)-9-méthyl-6H-dibenzo**b**,**d**-pyranne, l'isomère $\underline{d}+$ a un $[\alpha]_D$ de $+127^\circ$ (CHCl_3) et l'isomère $\underline{l}-$ 35 a un $[\alpha]_D$ de -55° (CHCl_3).

On effectue comme suit la préparation des composés à partir des substances de départ ayant la formule développée III précédente : on dissout le 1-hydroxy-3-alkyldibenzopyranne III dans un solvant approprié, comme le diméthylformamide, et on le fait 40 réagir avec l'hydrure de sodium pour former le sel de sodium du

groupement phénolique. Puis on fait réagir le sel de sodium avec la 2-phényl-4-chloroquinazoline pour former le dérivé à groupement 2'-phényl-4'-quinazolinyl-oxo. Puis on transpose ce composé à groupement quinazolinyl-oxo en dérivé à groupement 2'-phényl-4'-oxo-3'-quinazolinyle. Le traitement de ce dernier type de composé par une base, par exemple l'hydroxyde de potassium dans l'éthylène-glycol, permet d'hydrolyser le groupement quinazolinyle et de former le $\Delta^{6a(10a)}$ -7,8,9,10-tétrahydro-1-amino-3-alkyl-6H-dibenzo[b,d]pyranne, comportant facultativement des groupements méthyle en positions 6 et 9. On prépare les composés dans lesquels le groupement amine en position 1 ainsi formé est acylé, par des modes opératoires classiques par exemple l'utilisation d'un halogénure d'acyle ou d'un anhydride dans un solvant inerte. On prépare les composés dans lesquels le groupement amine est méthylé, par formylation réductrice quand on désire le dérivé à groupement diméthylamine, ou en faisant réagir le groupement amine avec le formylimidazole pour obtenir le dérivé à groupement 1-formylamine que l'on réduit ensuite par l'hydrure de sodium et de diméthoxyéthoxyaluminium pour former le dérivé monométhyl-aminé.

On peut préparer les composés de Formule Ia en aminant comme indiqué précédemment un hexahydrodibenzopyranne de Formule IIIa



IIIa

dans laquelle R, R¹, R² et alk ont la même signification que précédemment. Les dérivés hexahydrogénés de Formule IIIa sont facilement préparés par hydrogénation du composé correspondant de Formule III.

EXEMPLE 1

(A) Synthèse du Δ 6a(10a)-1-(2'-phényl-4'-quinazolinyl-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne.

5 On prépare une solution contenant 19,8 g de Δ 6a(10a)-1-hydroxy-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne dans 300 ml de diméthylformamide (DMF). On ajoute rapidement à la solution agitée 3,1 g d'une dispersion à 50% d'hydruure de sodium dans de l'huile minérale. Après
10 1 heure, le dégagement d'hydrogène gazeux de la solution a cessé. On ajoute ensuite rapidement 14,2 g de 2-phényl-4-chloroquinazoline et on agite le mélange en le chauffant à une température comprise entre 150-160°C pendant environ 2 heures. On refroidit le mélange réactionnel puis on le verse sur 800 ml d'eau à envi-
15 ron 10°C. On sépare la couche organique et on extrait la couche aqueuse 5 fois avec des portions de 300 ml d'éther. On réunit les couches étherées, on les lave à l'eau puis on les sèche. L'évaporation de l'éther sous vide fournit environ 30 g d'une huile visqueuse sombre comprenant le Δ 6a(10a)-1-(2'-phényl-4'-
20 quinazolinyl-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne formé dans la réaction précédente. On dissout l'huile visqueuse et on la chromatographie sur 1.000 g de gel de silice. On développe le chromatogramme avec du benzène et on suit le diagramme d'élution par chromato-
25 graphie sur couche mince. On obtient avec un rendement de 62% le Δ 6a(10a)-1-(2'-phényl-4'-quinazolinyl-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne purifié. Le composé a les caractéristiques suivantes :

30 $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 212 \text{ m}\mu \text{ (23.000), } 257 \text{ (19.200); absorption RMN}$

(CDCl₃) à 6,60 τ (d), 6,65 (d), (aromatiques en C-2 et C-4), 7,2-8,5 τ (m) (aromatiques de la quinazoline); ion moléculaire par spectrographie de masse, m/e = 574, avec un pic M-15 fort à m/e = 559.

35 Analyse. Calculée pour C₃₉H₄₆N₂O₂ :

C = 81,49; H = 8,07; N = 4,87.

Trouvée C = 81,76; H = 8,10; N = 4,80.

D'autres composés que l'on peut préparer par le mode opératoire précédent comprennent les suivants :

40 le Δ 6a(10a)-1-(2'-phényl-4'-quinazolinyl-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne.

tétrahydro-3,6,6,9-tétraméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne ayant les propriétés physiques et chimiques suivantes : p.f. 184-186°C, absorption RMN (CDCl_3) à 2,30 δ (s), CH_3 aromatique, 6,55 δ (d), (aromatiques en C_2 et C_4), 7,2-8,5 (m) (aromatiques de la 5 quinazoline); ion moléculaire par spectrographie de masse, $m/e = 462$ avec un pic M-15 fort à $m/e = 447$.

Analyse. Calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$:

C = 80,49; H = 6,54; N = 6,06.

Trouvée C = 80,23; H = 6,77; N = 6,13.

10 Le Δ 6a(10a) -1-(2'-phényl-4'-quinazolinyl-oxo)-3-n-pentyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne ayant les propriétés physiques et chimiques suivantes:

p.f. = 135-136°C après recristallisation dans le méthanol.

Ion moléculaire, $m/e = 518$ avec pic M-15 à 503. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 257 \text{ m}\mu$

15 (20.200); absorption RMN (CDCl_3) à 0,65 δ (d), méthyle du carbone C_9 , 1,30 δ (s), 1,45 (s), groupements méthyle en position 6, 6,65 δ (d), 6,70 (d), aromatiques en C_2 et C_4), 7,2-8,5 δ (m), (aromatiques de la quinazoline).

Analyse. Calculée pour $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$:

20 C = 81,05; H = 7,38; N = 5,40.

Trouvée: C = 81,00; H = 7,64; N = 5,41.

Le Δ 6a(10a) -1-(2'-phényl-4'-quinazolinyl-oxo)-3-(1',1'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne ayant les caractéristiques physiques et chimiques
25 suivantes : absorption RMN (CDCl_3) à 0,65 δ (d), méthyle en C_9 , 1,15 δ (s), 1,45 (s), groupements méthyle en position 6, 1,25 δ (s), groupements méthyle en position 1', 6,75 δ (d), 6,85 (d), (aromatiques en C_2 et C_4), 7,20-8,5 δ (m), (aromatiques de la quinazoline); ion moléculaire $m/e = 574$ avec pic M-15 à 559.

30 Analyse. Calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2$:

C = 81,49; H = 8,07; N = 4,87.

Trouvée C = 81,35; H = 8,18; N = 4,61.

Le Δ 6a(10a) -1-(2'-phényl-4'-quinazolinyl-oxo)-3-(2'-méthylcyclohexyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6H-dibenzo**b,d**pyranne ayant
35 les propriétés physiques et chimiques suivantes : absorption RMN (CDCl_3) à 6,65 δ (d), 6,75 (d), (aromatiques en C_2 et C_4), 7,20-8,50 δ (m), (aromatiques de la quinazoline); ion moléculaire $m/e = 554$ avec un pic M-15 à 529.

Analyse. Calculée pour $C_{37}H_{40}N_2O_2$:

C = 81,58; H = 7,40; N = 5,14.

Trouvée: C = 81,86; H = 7,61; N = 4,89.

(B) Préparation du $\Delta^{6a(10a)}$ -1-(2'-phényl-4'-oxo-3'-

5 quinazolinyl)-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo- $\overline{b,d}$ pyranne.

On place environ 6,02 g de $\Delta^{6a(10a)}$ -1-(2'-phényl-4'-quinazolinyl)-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo- $\overline{b,d}$ pyranne dans un ballon à fond
10 rond de 25 ml et on chauffe à environ 330°C pendant 3 heures sous atmosphère d'azote. On dissout dans du benzène le résidu vitreux résultant comprenant le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-(2'-phényl-4'-oxo-3'-quinazolinyl)-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo- $\overline{b,d}$ pyranne formé dans la transposition
15 précédente. On chromatographie la solution benzénique sur 250 g de gel de silice. On développe le chromatogramme avec 1 litre de benzène, puis 6 litres de benzène contenant 1% d'acétate d'éthyle. On obtient 4,14 g d'un solide jaune mousseux par évaporation des fractions dont la chromatographie sur couche mince
20 a indiqué qu'elles contiennent un composé différent de la substance de départ. Le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-(2'-phényl-4'-oxo-3'-quinazolinyl)-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo- $\overline{b,d}$ pyranne ainsi préparé a les caractéristiques suivantes : $\lambda_{C_2H_5OH}^{max} = 205 \text{ m}\mu$ (59.0000), 227 m μ (46.400), 261 m μ
25 (24.000); absorption RMN ($CDCl_3$) 6,3-8,5 δ (m) (aromatiques); ion moléculaire m/e = 574 avec le pic M-15 à m/e = 559.

Analyse. Calculée pour $C_{39}H_{46}N_2O_2$:

C = 81,49; H = 8,07; N = 4,87.

Trouvée: C = 81,24; H = 8,04; N = 5,09.

30 D'autres composés que l'on peut préparer dans le mode opératoire précédent comprennent les suivants: leurs propriétés physiques et chimiques sont également indiquées.

le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-(2'-phényl-4'-oxo-3'-quinazolinyl)-7,8,9,10-tétrahydro-3,6,6,9-tétraméthyl-6H-dibenzo- $\overline{b,d}$ pyranne. Absorption
35 RMN ($CDCl_3$) à 0,45 δ (d), méthyle en C_9 , 1,30 δ (s), 6,6,-diméthyle, 2,30 δ (s), méthyle en C_3 , 6,50-8,60 δ (m), aromatiques; ion moléculaire, m/e = 462 avec le pic M-15 à 447.

Analyse. Calculée pour $C_{31}H_{30}N_2O_2$:

C = 80,49; H = 6,54; N = 6,06.

40 Trouvée : C = 80,21; H = 6,79; N = 5,92.

1e $\Delta 6a(10a)$ -1-(2'-phényl-4'-oxo-3'-quinazolinyl)-3-n-pentyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne.

$\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 227 \text{ m}\mu (59.600), 260 \text{ m}\mu (28.800)$; absorption RMN

(CDCl_3) à 1,30 δ (s), méthyle en C_6 , 6,35-8,80 δ (m), aromatiques; ion moléculaire, $m/e = 518$ avec un pic M-15 à 503.

Analyse. Calculée pour $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$:

C = 81,05; H = 7,38; N = 5,40

Trouvée: C = 80,95; H = 7,34; N = 5,66

10 1e $\Delta 6a(10a)$ -1-(2'-phényl-4'-oxo-3'-quinazolinyl)-3-(1',1'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne. Absorption RMN (CDCl_3) à 6,50-8,50 δ (m), aromatiques; ion moléculaire, $m/e = 574$ avec un pic M-15 à 559.

Analyse. Calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2$:

15 C = 81,49; H = 8,07; N = 4,87.

Trouvée: C = 81,74; H = 7,87; N = 5,12.

1e $\Delta 6a(10a)$ -1-(2'-phényl-4'-oxo-3'-quinazolinyl)-3-(2'-méthylcyclohexyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne. Absorption RMN (CDCl_3) à 6,40-8,90 δ (m), aromatiques; ion moléculaire, $m/e = 554$ avec un pic M-15 à 529.

Analyse. Calculée pour $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$:

C = 81,58; H = 7,40; N = 5,14.

Trouvée: C = 81,26; H = 7,37; N = 4,96.

(C) Synthèse du $\Delta 6a(10a)$ -1-amino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne.

On prépare dans un ballon à trois tubulures d'un litre une solution contenant 30 g d'hydroxyde de potassium dans 400 ml d'éthylèneglycol contenant 20 ml d'eau. On ajoute environ 3,54 g de $\Delta 6a(10a)$ -1-(2'-phényl-4'-oxo-3'-quinazolinyl)-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne et on agite le mélange résultant que l'on chauffe à environ 150°C pendant environ 16 heures. On refroidit le mélange réactionnel à la température ambiante puis on le verse dans 400 ml d'eau maintenus à environ 10°C. On extrait le mélange aqueux avec quatre fois 150 ml d'éther. On sépare les extraits étherés et on les réunit, et on lave à l'eau les extraits réunis puis on les sèche. L'évaporation de l'éther sous vide fournit 3 g de $\Delta 6a(10a)$ -1-amino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne sous forme d'une huile visqueuse brute. On dissout

l'huile dans du benzène et on la chromatographie sur 200 g de gel de silice. Le développement du chromatogramme par 3 litres de benzène donne un rendement de 60% d'une huile jaune brunâtre consistant en $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(1',2'-diméthyl-5 heptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**/pyranne ayant les caractéristiques suivantes:

absorption RMN (CDCl_3) à 3,7 δ (large) (groupement amine); 6,0 (d), ($J = 2 \text{ Hz}$), 6,9 (d), ($J = 2 \text{ Hz}$) (aromatiques en C_2 et C_4); ion moléculaire, $m/e = 369$ avec le pic M-15 à 354.

10 Analyse. Calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}$:

C = 81,24; H = 10,64; N = 3,79.

Trouvée: C = 81,35; H = 10,45; N = 3,96.

D'autres composés que l'on peut préparer par le mode opératoire précédent comprennent les suivants. Les propriétés physiques et chimiques de ces composés sont également indiquées.

1e $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-7,8,9,10-tétrahydro-3,6,6,9-tétraméthyl-6H-dibenzo**b,d**/pyranne; absorption RMN (CDCl_3) à 0,95 δ (d), méthyle en C_9 , 1,15 δ (s), 1,35 (s), groupements CH_3 en C_6 , 2,10 δ (s), méthyle en C_3 , 3,65 δ (large), amine, 5,95 δ (d), 6,10 (d) (aromatiques en C_2 et C_4); ion moléculaire, $m/e = 257$ avec le pic M-15 à 242.

Analyse. Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}$:

C = 79,33; H = 9,01; N = 5,44.

Trouvée: C = 79,09; H = 9,09; N = 5,16.

25 1e $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(n-pentyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**/pyranne, absorption RMN (CDCl_3) à 1,20 δ (s), 1,40 (s), groupements CH_3 en C_6 , 3,75 δ (singulet large), amine, 6,05 δ (d), 6,15 (d), aromatiques en C_2 et C_4 ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{OH}} = 234 \text{ m}\mu$ (23.400), 278 $\text{m}\mu$ (11.200); ion moléculaire, $m/e = 313$ avec le pic M-15 à 298.

Analyse. Calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}$:

C = 80,46; H = 9,97; N = 4,47.

Trouvée: C = 80,70; H = 9,97; N = 4,45.

1e $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(1',1'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-35 tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**/pyranne; absorption RMN (CDCl_3) à 1,20 δ (s), (groupements méthyle en C_1 et C_6), 3,75 δ (large) amine, 6,20 δ (d), 6,30 (d), (aromatiques en C_2 et C_4); ion moléculaire, $m/e = 369$ avec le pic M-15 à 354.

Analyse. Calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}$:

40 C = 81,24; H = 10,64; N = 3,79.

Trouvée : C = 81,45; H = 10,45; N = 3,82.

le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(2'-méthylcyclohexyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne, absorption RMN (CDCl_3) à 0,70 δ (d), méthyle en C_9 , 1,00 δ (d), (méthyle en C_2), 1,20 δ (s), 1,45 δ (s) (groupements CH_3 en C_6) 3,00 δ (large) amine, 6,10 δ (d) 6,20 (d), (aromatiques en C_2 et C_4); ion moléculaire, m/e = 339 avec le pic M-15 à 324.

Analyse. Calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}$:

C = 81,37; H = 9,80; N = 4,13.

10 Trouvée: C = 81,11; H = 9,61; N = 4,31.

EXEMPLE 2

Synthèse du $\Delta^{6a(10a)}$ -1-acétylamino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne.

On dissout environ 738 mg de $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne dans 10 ml de tétrahydrofurane et on place la solution dans un ballon de 50 ml. On ajoute 212 mg de triéthylamine et on refroidit le mélange résultant à environ 0°C. On ajoute en 10 minutes 165 mg de chlorure d'acétyle dissous dans 10 ml de tétrahydrofurane. Le chlorhydrate de triéthylamine précipite immédiatement. On laisse le mélange réactionnel reposer pendant une nuit. On ajoute ensuite 10 ml d'eau et on élimine le solvant organique par évaporation sous vide. On extrait le mélange aqueux avec 3 fois 50 ml d'éther, et on réunit les extraits étherés. On sèche les extraits étherés. On sèche les extraits réunis, et on en chasse l'éther par évaporation sous vide, ce qui donne une substance gommeuse comprenant le $\Delta^{6a(10a)}$ -acétylamino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne formé dans la réaction précédente. On dissout la gomme dans du benzène et on chromatographie sur 50 g de gel de silice. On développe le chromatogramme avec 4 litres de benzène contenant 2% d'acétate d'éthyle. On suit la chromatographie par chromatographie sur couche mince dans un système 10% d'acétate d'éthyle et benzène. On réunit les fractions contenant des substances différentes de la substance de départ et on obtient 610 mg d'un résidu mousseux blanc consistant en $\Delta^{6a(10a)}$ -1-acétylamino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne. Le composé a les caractéristiques physiques et chimiques suivantes :

absorption RMN (CDCl_3) à 2,15 δ (large) (méthylamine), 6,05 δ (d), 6,15 (d) (aromatiques en C_2 et C_4); ion moléculaire, $m/e = 411$ avec pic M-15 à $m/e = 396$.

Analyse. Calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_2$:

C = 78,78; H = 10,04; N = 3,40.

Trouvée: C = 79,17; H = 10,05; N = 3,40.

D'autres composés que l'on peut préparer par le mode opératoire suivant comprennent :

1e $\Delta^{6a}(10a)$ -1-acétylamino-3-n-pentyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne ayant les caractéristiques physiques et chimiques suivantes : absorption RMN (CDCl_3) à 1,25 δ (s), 1,45 (s), groupements méthyle en C_6 , 2,15 δ (singulet large), méthyle de l'acétyle, 6,40-7,20 δ (m), (aromatiques en C_2 et C_4), 7,15 δ (large), NH;

15 Analyse. Calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_2$:

C = 77,70; H = 9,36; N = 3,94.

Trouvée: C = 77,59; H = 9,26; N = 3,93.

p.f. = 175-176°C après recristallisation dans un mélange de solvants benzène-éther de pétrole. Ion moléculaire, $m/e = 355$ avec un pic à M-15 = 340 et un pic à M-43 = 312.

On peut préparer d'autres dérivés acylés du $\Delta^{6a}(10a)$ -1-amino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure d'acyle approprié dans l'exemple précédent. On prépare facilement par le mode opératoire de l'exemple précédent, les dérivés acétylés des composés à groupements amine en position 1 décrits dans l'exemple 1.

EXEMPLE 3

Préparation du $\Delta^{6a}(10a)$ -1-méthylamino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne.

On place dans un ballon de 50 ml une solution contenant 738 mg de $\Delta^{6a}(10a)$ -1-amino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne dissous dans 20 ml de THF. On ajoute 300 mg de formylimidazole et on agite la solution résultante à la température ambiante pendant environ 24 heures. On ajoute de nouveau 150 mg de formylimidazole et on continue à agiter à la température ambiante pendant la nuit. On chasse les solvants par évaporation sous vide pour obtenir une gomme comprenant le dérivé 1-formylaminé. On dissout

la gomme dans du benzène et on la chromatographie sur 50 g de gel de silice. On développe le chromatogramme par 4 litres de benzène contenant 3-4% d'acétate d'éthyle. On réunit les fractions dont la chromatographie sur couche mince de gel de 5 silice indique qu'elles contiennent une substance autre que la substance de départ et on en évapore les solvants sous vide. On obtient environ 210 mg d'une huile visqueuse consistant en $\Delta^{6a(10a)}$ -1-formylamino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne, ayant un ion 10 moléculaire $m/e = 397$ avec un pic M-15 à $m/e = 382$.

On dissout l'huile visqueuse précédente dans environ 5 ml de benzène et on place la solution dans un ballon de 50 ml. A cette solution on ajoute lentement 3 ml d'une solution dans le benzène à 70% contenant de l'hydruure double de sodium et de 15 diméthoxyéthoxyaluminium dans 5 ml de benzène. On agite le mélange résultant à la température ambiante pendant environ 1 heure puis on le refroidit. On décompose par 20 ml d'acide chlorhydrique aqueux à 10% l'hydruure d'aluminium utilisé comme agent réducteur et les sels d'aluminium formés dans la réaction. 20 On sépare la couche organique et on extrait la couche aqueuse avec deux fois 50 ml d'éther. On sépare les extraits étherés et on les réunit à la couche étherée initiale. On lave les couches étherées réunies par 20 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 1N et 20 ml d'eau. Puis on sèche la solution étherée et on 25 en chasse l'éther par évaporation sous vide. La gomme résultante comprend le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-méthylamino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne ayant les caractéristiques physiques suivantes: absorption RMN ($CDCl_3$) à 2,85 δ (s) (méthylamine), 6,05 δ (d), 6,15 δ (d) (aromatiques); ion moléculaire, $m/e = 383$ avec un pic M-15 à 30 $m/e = 368$.

Analyse. Calculée pour $C_{26}H_{41}NO$:

C = 81,41; H = 10,77; N = 3,65.

Trouvée: C = 81,25; H = 10,84; N = 3,54.

35 On prépare par le mode opératoire précédent le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-méthylamino-3-n-pentyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne qui a les caractéristiques suivantes: absorption RMN ($CDCl_3$) à 1,20 δ (s), 1,40 (s), groupements méthyle en C_6 , 2,80 δ (s), méthylamine, 6,05 δ (d), 6,15 (d), 40 (aromatiques en C_2 et C_4).

On peut préparer d'autres dérivés alkylés du $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne en remplaçant le formylimidazole dans l'exemple précédent par un imidazole substitué de façon appropriée. On peut par ailleurs préparer les dérivés N-méthylés des composés 1-aminés de cette invention que l'on peut préparer par le mode opératoire de l'Exemple 1 (C), par le mode opératoire de l'exemple précédent en remplaçant le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne par la substance de départ 1-aminée appropriée.

EXEMPLE 4

Synthèse du $\Delta^{6a(10a)}$ -1-diméthylamino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne.

On hydrogène dans un appareil d'hydrogénation sous faible pression, à environ 3,4 atmosphères, pendant environ 16 heures, un mélange contenant 738 mg de $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne dissous dans 50 ml d'éthanol anhydre, 125 mg de 10% de palladium-sur-charbon et 2 ml de formaline aqueuse à 37%. On enlève de l'appareil le mélange d'hydrogénation et on sépare par filtration le catalyseur. L'évaporation du filtrat à siccité fournit une huile comprenant le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-diméthylamino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne. On dissout le résidu dans du benzène et on le chromatographie sur 50 g de gel de silice. L'élution par 500 ml de benzène fournit 660 mg d'une huile visqueuse qui est le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-diméthylamino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne ayant les caractéristiques physiques suivantes:

absorption RMN ($CDCl_3$) à 2,6 δ (s) (diméthylamine), 6,35 δ (s) (aromatiques); ion moléculaire, m/e = 397 avec un pic M-15 à 382.

Analyse. Calculée pour $C_{27}H_{43}NO$:

C = 81,55; H = 10,90; N = 3,52.

Trouvée: C = 81,77; H = 10,75; N = 3,52.

En suivant le mode opératoire précédent, on alkyle en milieu réducteur par la formaline le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-n-pentyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne pour obtenir le dérivé N,N-diméthylé correspondant ayant les caractéristiques physiques et chimiques suivante:

absorption RMN ($CDCl_3$) à 2,65 δ (s), diméthylamine, 6,35 δ (s),

aromatiques; ion moléculaire, $m/e = 341$ avec un pic M-15 à 326.
Analyse. Calculée pour $C_{23}H_{35}NO$:

C = 80,88; H = 10,33; N = 4,10.

Trouvée: C = 81,03; H = 10,47; N = 4,06.

- 5 On peut diméthyliser par le mode opératoire de l'Exemple précédent d'autres composés 1-aminés préparés par le mode opératoire de l'Exemple 1 (C), pour obtenir le dérivé N,N-diméthylé correspondant. On peut également préparer les 1-amino-3-alkyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo**b,d**pyranes (Formule Ia
- 10 précédente) par hydrogénation catalytique du dérivé $\Delta^{6a(10a)}$ correspondant obtenu par les modes opératoires des Exemples 1-4. Les catalyseurs et les solvants appropriés comprennent l'oxyde de platine dans l'acide acétique ou le palladium-sur-charbon dans l'éthanol.
- 15 Les composés ont présenté une activité dans un ou plusieurs^{des} essais pharmacologiques de laboratoire classiques suivants : l'essai sur le rat muricide, l'essai sur le rat à lésion du septum, et l'essai d'inhibition des contorsions de douleurs chez la souris. Une activité dans l'essai sur le rat muricide
- 20 indique une utilité potentielle comme agent anti-dépresseur et comme agent de suppression de l'appétit, l'activité dans l'essai sur le rat à lésion du septum indique une utilité potentielle comme médicament anti-anxiété ou tranquillisant, et l'inhibition des contorsions de douleur de la souris indique
- 25 une utilité potentielle comme analgésique.
Par exemple, le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne inhibe les contorsions de douleur de la souris quand on l'administre par voie sous-cutanée, intraveineuse ou orale. Le dérivé
- 30 3-n-pentylé correspondant comportant un groupement acétamido en position 1 présente également une activité analgésique. Le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne est également actif dans l'essai sur le rat muricide (à une dose par voie orale
- 35 de 10 mg/kg du poids corporel du rat) et dans l'essai sur le rat à lésion du septum. Le même composé présente une activité comme dépresseur de l'appétit avec une dose efficace minimale de 5 mg/kg du poids corporel. L'homologue 1-méthylaminé présente une activité analgésique à une dose de 20 mg/kg, et le
- 40 $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(2'-méthylcyclohexyl)-7,8,9,10-tétrahydro-

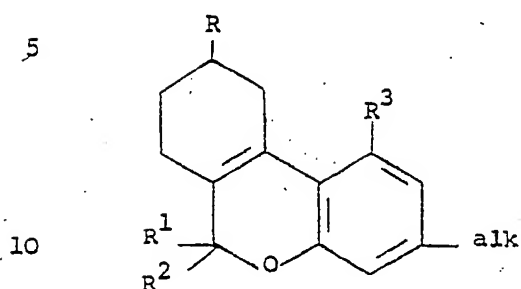
6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b},\overline{d}$ pyranne a une activité analgésique quand on l'administre par voie orale. Le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(1',1'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b},\overline{d}$ pyranne présente également une activité dans l'essai 5 sur le rat muricide.

On peut administrer les composés par voie orale ou par voie intraveineuse. Pour l'administration par voie orale, on peut en fabriquer des comprimés ou des capsules de gélatine s'emboîtant ou bien les mettre en solution en suspension dans des milieux aqueux. On mélange une quantité appropriée du médicament avec de l'amidon ou un autre excipient, et on place le mélange dans des capsules de gélatine s'emboîtant. De même, on peut mélanger le médicament avec de l'amidon, un liant et un lubrifiant, et on peut former à partir du mélange des comprimés contenant une dose efficace du médicament. Les comprimés peuvent être entaillés si l'on doit utiliser des doses inférieures ou séparées. Une autre forme de dose orale appropriée comprend une suspension aqueuse du médicament en présence d'environ 1 pour cent d'un surfactif approprié, comme Tween 80. On effectue l'administration sous-cutanée de manière convenable en utilisant une suspension, dispersée dans l'acétone, du médicament dans de l'eau contenant un surfactif à une faible concentration (1 pour cent).

D'autres formes pharmaceutiques convenant pour une administration orale ou parentérale sont évidentes pour l'homme de l'art. Il est évident pour l'homme de l'art que l'on peut appliquer les procédés aux 1-hydroxy-3-alkyltétrahydrodibenzo $\overline{b},\overline{d}$ pyranes autres que les composés $\Delta^{6a(10a)}$ décrits précédemment. Par exemple, les Δ^8 -1-hydroxy-3-alkyl-6,6,9-triméthyl-6a,7,10,10a-tétrahydro-6H-dibenzo $\overline{b},\overline{d}$ pyranes et les Δ^9 -1-hydroxy-3-alkyl-6,6,9-triméthyl-6a,7,8,10a-tétrahydro-6H-dibenzo $\overline{b},\overline{d}$ pyranes sont facilement disponibles d'après la littérature et peuvent être transformés par le procédé décrit ici en dérivés 1-aminés, 1-alkylaminés et 1-dialkylaminés, ainsi qu'en dérivés 1-acylaminés, qui ont tous une utilité pharmacologique semblable à celle des dérivés $\Delta^{6a(10a)}$.

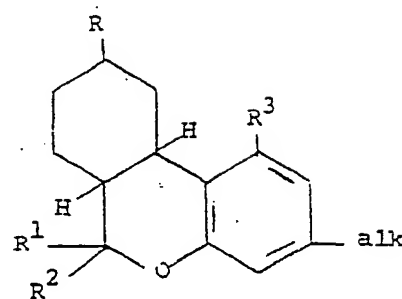
REVENDICATIONS

1. Composé de formule



Formule I

ou



Formule Ia

15

où R, R¹ et R² sont individuellement un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, alk est un groupement alkyle en C₁-C₁₀ ou un groupement cycloalkyle en C₃-C₈ et R³ est un groupement amine, alkylamine inférieur, di(alkyl inférieur)amine ou alcanoylamine

20 inférieur.

2. Composé selon la revendication 1, qui est le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne.

3. Composé selon la revendication 1, qui est le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-méthylamino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne.

25

4. Composé selon la revendication 1, qui est le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(1',1'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne.

5. Composé selon la revendication 1, qui est le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-n-pentyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne.

30

6. Composé selon la revendication 1, qui est le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-acétylamino-3-(1',1'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne.

35

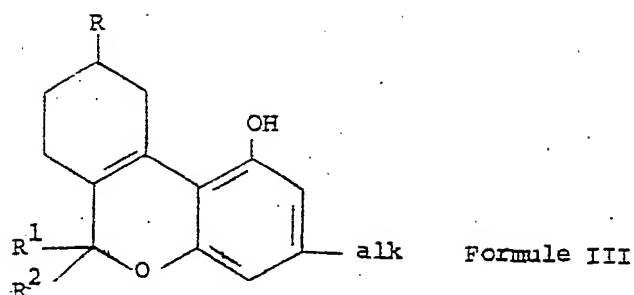
7. Composé selon la revendication 1, qui est le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(2'-méthylcyclohexyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo**b,d**pyranne.

8. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, qui consiste à faire réagir un composé de formule

40

5

10



dans laquelle R, R¹, R² et alk sont tels que définis dans la
 15 revendication 1, avec un hydrure de métal alcalin pour former
 le sel de métal alcalin, à faire réagir le sel de métal alcalin
 résultant avec la 2-phényl-4-chloroquinazoline pour former le
 dérivé du composé de Formule III comportant un groupement 2'-
 phényl-4'-quinazolinyl-oxo, à chauffer le dérivé pour le trans-
 20 poser en dérivé du composé de Formule III comportant un groupe-
 ment 2'-phényl-4'-oxo-3'-quinazolinyle et à traiter ce dernier
 dérivé formé par une base dans un solvant inerte pour former un
 composé de Formule I ou Ia où R, R¹, R² et alk sont tels que
 définis dans la revendication 1 et R³ est un groupement amine,
 25 et à acyler ou à alkyler facultativement le composé aminé pour
 obtenir un composé de Formule I ou Ia où R, R¹, R² et alk sont
 tels que définis précédemment et R³ est un groupement alkylamine
 inférieur, di(alkyl inférieur)amine ou alcanoylamine inférieur.

9. Procédé selon la Revendication 8, permettant de préparer
 30 le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétra-
 hydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo[b,d]pyranne, qui consiste à
 faire réagir le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-hydroxy-3-(1',2'-diméthylheptyl)-
 7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo[b,d]pyranne
 avec l'hydrure de sodium, à faire réagir le sel de métal alcalin
 35 résultant avec la 2-phényl-4-chloroquinazoline, à transposer
 par chauffage le dibenzo[b,d]pyranne substitué par un groupement
 1-[2'-phényl-4'-quinazolinyl-oxo] ainsi obtenu en dibenzo[b,d]-
 pyranne substitué par un groupement 1-[2'-phényl-4'-oxo-3'-
 quinazolinyle] correspondant et à traiter par une base dans un
 40 solvant inerte le dernier dérivé formé.

10. Procédé selon la revendication 8, permettant de préparer le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-7,8,9,10-tétrahydro-3,6,6,9-tétraméthyl-6H-dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne, qui consiste à faire réagir le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-hydroxy-7,8,9,10-tétrahydro-3,6,6,9-tétraméthyl-6H-dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne par l'hydrure de sodium, à faire réagir le sel de métal alcalin avec la 2-phényl-4-chloroquinazoline, à transposer par chauffage le dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne à substituant 1- $\overline{2'}$ -phényl-4'-quinazolinyl- \overline{oxy} ainsi formé en dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne à substituant 1- $\overline{2'}$ -phényl-4'-oxo-3'-quinazolinyl- \overline{e} correspondant et à traiter par une base dans un solvant inerte le dernier dérivé formé.

11. Procédé selon la revendication 8, permettant de préparer le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(n-pentyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne, qui consiste à faire réagir le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-hydroxy-3-(n-pentyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne avec l'hydrure de sodium, à faire réagir le sel de métal alcalin résultant avec la 2-phényl-4-chloroquinazoline, à transposer par chauffage le dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne à substituant 1- $\overline{2'}$ -phényl-4'-quinazolinyl- \overline{oxy} ainsi formé en dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne à substituant 1- $\overline{2'}$ -phényl-4'-oxo-3'-quinazolinyl- \overline{e} correspondant et à traiter par une base dans un solvant inerte le dérivé ainsi formé.

12. Procédé selon la revendication 8, permettant de préparer le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(1',1'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne, qui consiste à faire réagir le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-hydroxy-3-(1',1'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne avec l'hydrure de sodium, à faire réagir le sel de métal alcalin résultant avec la 2-phényl-4-chloroquinazoline, à transposer par chauffage le dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne à substituant 1- $\overline{2'}$ -phényl-4'-quinazolinyl- \overline{oxy} ainsi formé en dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne à substituant 1- $\overline{2'}$ -phényl-4'-oxo-3'-quinazolinyl- \overline{e} correspondant et à traiter par une base dans un solvant inerte le dernier dérivé formé.

13. Procédé selon la revendication 8, permettant de préparer le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(2'-méthylcyclohexyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne, qui consiste à faire réagir le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-hydroxy-3-(2'-méthylcyclohexyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo $\overline{b,d}$ pyranne avec l'hydrure de sodium, à faire réagir le sel de métal alcalin résultant avec la 2-phényl-4-chloroquinazoline, à transposer par chauffage

le dibenzo[*b,d*]pyranne à substituant 1- $\overline{2}$ '-phényl-4'-quinazolinyl- \overline{oxy} ainsi formé en dibenzo[*b,d*]pyranne à substituant 1- $\overline{2}$ '-phényl-4'-oxo-3'-quinazolinyl- \overline{e} correspondant et à traiter par une base dans un solvant inerte le dernier dérivé formé.

5 14. Procédé selon la revendication 8, où on effectue l'acylation en faisant réagir le composé aminé avec un halogénure d'acyle ou un anhydride dans un solvant inerte.

15. Procédé selon la revendication 8, où on effectue l'alkylation par un procédé d'alkylation réductrice.

10 16. Procédé selon la revendication 8 ou 14 permettant de préparer le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-acétylamino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo[*b,d*]pyranne par réaction du $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo[*b,d*]pyranne avec le chlo-
15 rure d'acétyle en présence de tétrahydrofuranne et de triéthylamine.

17. Procédé selon la revendication 8 ou 14, permettant de préparer le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-acétylamino-3-n-pentyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo[*b,d*]pyranne par réaction du $\Delta^{6a(10a)}$ -
20 1-amino-3-n-pentyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo[*b,d*]pyranne avec le chlorure d'acétyle en présence de tétrahydrofuranne et de triéthylamine.

18. Procédé selon la revendication 8 ou 15, permettant de préparer le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-méthylamino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-
25 7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo[*b,d*]pyranne, par réaction du $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo[*b,d*]pyranne avec le formylimidazole en présence de tétrahydrofuranne pour obtenir le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-formylamino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-
30 tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo[*b,d*]pyranne et réduction du dérivé 1-formylaminé par l'hydrure de sodium et de diméthoxyéthoxyaluminium en présence de benzène.

19. Procédé selon la revendication 8 ou 15 permettant de préparer le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-méthylamino-3-n-pentyl-7,8,9,10-tétra-
35 hydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo[*b,d*]pyranne par réaction du $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-n-pentyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo[*b,d*]pyranne pour former le dérivé 1-formylaminé et réduction du dérivé 1-formylaminé par l'hydrure de sodium et de diméthoxyéthoxyaluminium en présence de benzène.

40 20. Procédé selon la revendication 8 ou 15, permettant de

préparer le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-diméthylamino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo[b,d]pyranne par réaction du $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-(1',2'-diméthylheptyl)-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo[b,d]pyranne avec la formaline aqueuse en présence d'éthanol et de palladium-sur-charbon.

21. Procédé selon la revendication 8 ou 15, permettant de préparer le $\Delta^{6a(10a)}$ -1-diméthylamino-3-n-pentyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-6H-dibenzo[b,d]pyranne par réaction du $\Delta^{6a(10a)}$ -1-amino-3-n-pentyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-10 6H-dibenzo[b,d]pyranne avec la formaline aqueuse en présence d'éthanol et de palladium-sur-charbon.

22. Composition thérapeutiquement active comportant comme ingrédient actif un composé selon l'une des revendications 1 à 7.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)